

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

1010
N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Christian DURAFFOURD

Né le 14 Novembre 1943, à Lodève (Hérault)

Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 1970

**A propos d'un cas d'accident aigu
par exposition à des radiations ionisantes :
essai de synthèse des connaissances actuelles
sur l'évolution
des anomalies hématologiques induites**

Président : M. GAULTIER, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Christian DURAFFOURD

Né le 14 Novembre 1943, à Lodève (Hérault)

Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 1970

**A propos d'un cas d'accident aigu
par exposition à des radiations ionisantes :
essai de synthèse des connaissances actuelles
sur l'évolution
des anomalies hématologiques induites**

Président : M. GAULTIER, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1970



A MES PARENTS

*Pour tout ce que je ne pourrai jamais
leur rendre.*

A MA FIANCÉE

*Pour sa douce compréhension et pour la
part qu'elle a prise dans la réalisation de
cet ouvrage.*

A MA SŒUR, A MES FRÈRES

*Qui ont su, durant toutes ces années,
écouter mes "histoires d'hôpital".*

A MES GRAND-MÈRES

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

*Qu'ils me pardonnent cette période de
retraite dans laquelle m'a plongé ce travail.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. GAULTIER

Professeur de Clinique Toxicologique
à l'Hôpital Fernand-Widal

En témoignage de notre profonde reconnaissance d'avoir bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. GERVAIS

Qui, par ses conseils éclairés et sa grande sollicitude, a permis la réalisation de ce travail.

Toute notre gratitude.

A MES MAITRES

Qui m'ont dispensé leur enseignement avec bienveillance.

En gage de notre attachement respectueux.

A TOUS CEUX OU CELLES

Qui n'ont pas refusé la contribution que je leur demandais.

PLAN

Introduction

Chapitre I. — Observation

Chapitre II. — Etiopathogénie ou rôle des radiations ionisantes

- A) Eléments influençant le degré de retentissement hémato-
logique
 - 1) *La distance*
 - 2) *La position par rapport à la source*
 - 3) *La dose de radiation*
 - 4) *La protection*
 - 5) *Le type de rayonnement émis*
 - 6) *La répétition de la dose*
 - 7) *L'âge et le sexe*
 - 8) *Conclusion*
- B) Délai d'apparition des anomalies
 - 1) *Dose absorbée*
 - 2) *L'âge et le sexe*
 - 3) *Conclusion*
- C) Susceptibilité personnelle

Chapitre III. — Etude hématologique. Etat pré-leucémique

- A) Hémogramme
 - 1) *Phase d'état*
 - 2) *Etats préleucémiques*
 - 3) *Rôle des radiations*

- B) Myélogramme
 - 1) *Période d'état*
 - 2) *Etats préleucémiques*
- C) Etude cytogénétique
 - 1) *Anomalies non spécifiques*
 - a) Résultats globaux
 - b) Modification de structure
 - c) Rôle des divers rayonnements
 - d) Lignée érythrocytaire
 - 2) *Anomalie spécifique : le chromosome Philadelphie*
 - a) Fréquence
 - b) Intérêt : 1) Diagnostic ; 2) Pronostic et évolutif ; 3) Critère de guérison
 - c) Valeur et signification
 - d) Rôle des radiations ionisantes
- D) Examen biologique
 - 1) *Phosphatases alcalines leucocytaires*
 - 2) *Histamine*
- E) Conclusion
 - 1) *Sur le plan diagnostique*
 - 2) *Sur le plan pronostique*
 - 3) *Sur le plan étiologique*

Chapitre IV. — Aspect médico-légal

- A) La dose
- B) Le délai
- C) Conclusion

Conclusions

Bibliographie

INTRODUCTION

A l'Hôpital Fernand-Widal, nous avons eu l'occasion d'observer le cas d'un malade dont l'histoire s'individualise par le fait qu'après un accident d'irradiation qui aurait pu être méconnu, des examens hématologiques précoces ont pu préciser l'extension d'anomalies hématologiques évoquant un processus leucémoïde. N'est-il pas alors logique de rechercher ce que l'on pourrait retenir de ce cas, ce qui — autre que le hasard — attirerait, à l'avenir, l'attention et déclencherait aussitôt la mise en route de tous les moyens de diagnostic dont nous disposons ?

Devant la découverte d'anomalies hématologiques, inquiets pour l'avenir de cet homme, nous avons tenté de voir quel était le risque lointain qu'il pouvait encourir et quelles étaient les chances de rémission de telles perturbations. Sur un plan plus pratique, concernant directement la médecine du travail, il était important de savoir quelle était la part qu'avait prise dans le déclenchement ou du moins dans l'évolution de ces anomalies, le traumatisme certain, créé par cette irradiation aiguë et prolongée. Nous étudierons donc successivement trois points :

1° Ce que l'on doit penser de la rapidité avec laquelle des anomalies d'un tel ordre sont apparues, et donc par là même du rôle qui doit être dévolu aux radiations reçues.

2° Les arguments hématologiques qui peuvent permettre de dire dans quelle voie le malade est engagé : s'agit-il d'un processus leucémique vrai ?

3° Sur le plan médico-légal, enfin, nous étudierons les raisons qui ont pu conduire à un tel accident, la fréquence avec laquelle on les rencontre, quels moyens de lutte existent et les mesures qui pourraient dans l'avenir être prises.

CHAPITRE I

OBSERVATION

Monsieur D... Maurice, âgé de quarante-deux ans, est monteur-câbleur dans une compagnie d'électronique. En juin 1969, il travaille pendant dix jours sur un appareil à fluorescence X destiné à l'étude analytique des métaux, afin de remplacer une plaquette d'électronique dans la partie compteur de l'appareil. Cet appareil était débarrassé de sa source émettrice de rayons X mous. Aussi aucune précaution particulière n'est prise et cet appareil demeure, en tout, trois semaines sur sa table. Pendant les dix jours durant lesquels il travaille effectivement sur l'appareil, il se trouve à environ 30 cm, voire moins, de la « cuillère porte-source ». Lorsque des essais sont faits avec l'appareil, on s'aperçoit qu'il émet des radiations. Ces rayons proviennent de la « cuillère » qui, au lieu d'être en plomb comme il est habituel, est en uranium naturel, ce dont ils n'avaient pas été prévenus.

Des examens hématologiques sont aussitôt pratiqués et, dès le deuxième hémogramme, on trouve environ 10 000 leucocytes. Devant cet hémogramme « d'allure infectieuse », son médecin traitant le met aux antibiotiques. Après quelques jours de traitement, un hémogramme de contrôle est fait qui montre :

- Globules rouges : 4 700 000 avec 15,10 g d'hémoglobine.
- Globules blancs : 17 100, dont 73 % de polynucléaires neutrophiles et 6 % d'éosinophiles.
- Plaquettes : 440 000 par mm³, d'assez grande taille.

Peu convaincu, son médecin redemande, quelques jours plus tard (le 22), un nouvel examen de contrôle qui donne un résultat identique (17 250 G.B.), mais qui montre en plus un certain degré d'anisocytose. Devant de tels résultats, il adresse le patient à l'Hôpital Fernand-Widal pour examens complémentaires. Un myélogramme est d'abord demandé qui montre une *moelle riche* mais bien équilibrée, avec une cytologie régulière.

L'examen clinique est tout à fait normal et il n'existe aucun signe fonctionnel. Aussi décide-t-on de surseoir à toute investigation et de refaire un hémogramme.

gramme à la rentrée. Celui-ci, pratiqué le 30 septembre 1969, confirme la leucocytose avec polynucléose neutrophile et l'hyperplaquettose. L'examen clinique est toujours strictement normal, on ne trouve ni splénomégalie, ni hépatomégalie, ni adénopathie. Devant la persistance des signes, on reprend le cours des investigations et un dosage de l'histaminémie est demandé. Le taux de l'histamine est trouvé égal à 150 microgrammes par litre (exprimé en dichlorhydrate d'histamine, la normale étant située entre 45 et 75). Deux mois plus tard, un nouvel hémogramme montre cette fois 26 150 leucocytes avec 83 % de polynucléaires neutrophiles et 1 % de myélocytes neutrophiles. Les globules rouges sont toujours normaux, les plaquettes sont revenues à la normale et elles ont un aspect normal sur lame. Le temps de saignement est tout à fait normal (2 mn 30 s) et le signe du lacet est négatif ; l'examen clinique inchangé.

En janvier 1970, un léger mieux est constaté, les globules blancs sont revenus à 20 600, les polynucléaires neutrophiles à 73 %, mais on note l'apparition de 2 % de basophiles, ainsi que quelques métamyélocytes. Il existe, en outre, quelques anomalies de lobulation des polynucléaires avec de grosses masses nucléaires formant parfois un second noyau.

Le 14 février 1970, un nouvel examen de contrôle indique une reprise du processus myéloprolifératif avec 26 000 leucocytes, la formule montrant :

— Granulocytes	91 %
— neutrophiles	89 %
— éosinophiles	1 %
— basophiles	1 %
— Cellules granulocytaires immatures	5 %
— Agranulocytes	4 %

On note, en outre, une dyscaryose des polynucléaires. Il est difficile de faire la classification des éléments immatures (maturation anarchique).

De plus, si les hématies sont à 4 600 000, les plaquettes, par contre, sont à 580 000/mm³. Aussi demande-t-on cette fois une série d'examen plus approfondis, d'autant plus qu'à l'examen clinique, on trouve une discrète hépatomégalie et deux petits ganglions, axillaire gauche et crural droit.

Une recherche immunologique faite à Saint-Louis, dans le Service du Professeur Jean Bernard, est revenue négative : le test de Coombs, la recherche de leucoagglutinines, de thromboagglutinines et les réactions de fixation du complément ne révèlent aucune anomalie.

On demande alors un nouveau dosage de l'histamine, une étude chromosomique avec une recherche de chromosome Philadelphie et un dosage de phosphatases alcalines leucocytaires :

1° L'histaminémie pratiquée le 2 mars 1970 est égale à 180 microgrammes par litre, c'est-à-dire en augmentation.

2° Le caryotype pratiqué le 25 mars 1970 montre, avec l'absence d'anomalies chromosomiques, l'absence de chromosome Philadelphie. L'étude caryotypique donne les résultats suivants :

	<i>Malade</i>	<i>Témoin</i>
— Recherche d'anomalies numériques :		
— hypodiploïdie	12,2%	8,3 %
— eudiploïdie	87,8 %	91,3 %
— hyperdiploïdie	0 %	0,4 %
— Recherche d'anomalies structurales :		
— anomalies chromatidiennes (par cellules)	0,122	0,134
— anomalies chromosomiques (par cellules)	0,04	0,005 (cassures)

Le résultat d'ensemble de ces recherches est négatif.

Enfin, un nouvel hémogramme pratiqué le 15 avril 1970 montre une nette diminution des leucocytes et des plaquettes :

- 358 000 plaquettes ;
- 13 400 G.B. avec 69 % de polynucléaires neutrophiles et 4 % d'éosinophiles, mais surtout 5 % de myélocytes et 2 % de métamyélocytes ;
- l'hémoglobine a également baissé, elle n'est plus qu'à 12,6 g %.

3° Les phosphatases alcalines leucocytaires donnent un score de 0,0 %.

Le score normal étant très dispersé entre 40 et 120, il est souvent très difficile d'apprécier une baisse ou une hausse éventuelle, mais un score nul ne prête à aucune discussion.

L'examen clinique est strictement normal :

- il n'existe aucun signe fonctionnel ;
- l'hépatomégalie n'est pas retrouvée ;
- de même les adénomégalias minimes, crurale droite et axillaire gauche, n'offrent aucun aspect évolutif et sont peut-être très anciennes. On retrouve dans les antécédents du malade une tuberculose pulmonaire (caverne du sommet gauche) ayant nécessité en 1950 deux ans de traitement au Sanatorium de Saint-Martin (il ne lui en reste aucune séquelle).

	JUILLET 1969	12 DECEMBRE	JANVIER 1970	14 FEVRIER 1970	15 AVRIL 1970
Hématies	4 700 000	4 725 000		4 600 000	4 550 000
Hémoglobine	15,10 g	16 g			12,6 g
Leucocytes	17 100	26 150	20 600	26 000	13 400
P. neutrophiles	73 %	83 %	73 %	89 %	69 %
Eosinophiles	6 %	2 %	2 %	1 %	4 %
Basophiles	0	0	2 %	1 %	0 %
Petits lymphocytes	1 %	3 %			
Grands lymphocytes	6 %	4 %	20 %	4 %	19 %
Monocytes	4 %	7 %			
Granulocytes immatures				5 %	
Cellules médullaires définies	440 000	Myélocytes 1 %	Quelques métamyélocytes		Myélocytes 5 % Métamyélocytes 2 %
Plaquettes		362 000	380 000	580 000	358 000

CHAPITRE II

ETIOPATHOGENIE OU ROLE DES RADIATIONS IONISANTES

On ne peut mettre en doute le rôle des radiations ionisantes dans la genèse des états leucémiques. De nombreux travaux ont été entrepris sur ce sujet depuis une vingtaine d'années, et plus spécialement par les écoles japonaises d'Hiroshima et de Nagasaki qui se sont trouvées en possession d'un matériel d'études très important. Les auteurs anglais et américains se sont également longuement penchés sur ce problème. Enfin, l'O.M.S. [47] a fourni un travail de synthèse très important.

Dans le cas qui nous occupe, l'émetteur était une source d'uranium appauvri. Cet uranium est un mélange d'uranium 238 et d'uranium 235. Son activité spécifique, faible, est égale à $0,33 \times 10^{-7}$ curies par gramme. Les 20 grammes de matières du porte-source ont donc une activité globale de 6 microcuries. Le spectre d'émission de l'uranium appauvri est à peu près le suivant :

- rayons alpha d'énergie de 4,2 MeV ;
- rayons bêta d'énergie située entre 0,1 et 2,3 MeV ;
- rayons gamma d'énergie située entre 0,03 et 1,75 MeV.

La période ou demi-vie de l'uranium 238 est de $4,5 \times 10^9$ années et celle de l'uranium 235 de 7×10^8 années. Le débit-dose mesuré un an après a donc toutes les chances d'être identique à celui émis au moment de l'exposition de Monsieur D... Ce débit calculé est de 10 mR/heure. Ce qui représente pour les dix jours de travail effectif un débit dose de 0,8 R. Ceci sans tenir compte

de la dose reçue lors des quinze jours précédents. Cette dose de 0,8 rads correspond à une irradiation d'environ 0,8 Rem.

Avant de poursuivre, il n'est pas inutile de rappeler quelques définitions essentielles :

— Le *Roentgen* (R) exprime l'effet du rayonnement dans 1 cm³ d'air, il représente une exposition à un rayonnement telle que l'émission corpusculaire de 1,293 m d'air produise dans l'air des ions transportant une unité électrostatique de charge de chaque signe.

— Le *Rad* mesure l'énergie dissipée par les rayonnements dans la substance irradiée. Un rad est égal à une énergie absorbée de 100 ergs/gramme.

— Le *Rem* (radiological equivalent man) représente la quantité qui, absorbée par le corps humain, produit un effet biologique identique à celui produit dans le même tissu par l'absorption d'un rad de RX de 25 KeV.

La dose annuelle admise par l'O.M.S. est de 5 Rem par individu.

Quels sont donc les éléments qui influencent le degré de retentissement hématologique dans une population irradiée donnée et le délai d'apparition de la maladie ?

A. — Éléments influençant le degré de retentissement hématologique

Tous les travaux cités s'accordent pour dire que jouent un rôle sur la fréquence d'apparition de la maladie et sur les diverses formes qu'elle peut prendre :

- la distance séparant la source émettrice de l'organe récepteur ;
- la position de l'irradié par rapport à la source ;
- la dose de radiation émise ;
- la protection entre la source et l'irradié ;
- le type de rayonnement émis ;
- la répétition de la dose ;
- l'âge au moment de l'irradiation ;
- le sexe enfin.

1) La distance

Si la distance doit entrer en ligne de compte, il est certain qu'ici elle est infime, puisque notre patient se trouvait en contact permanent avec l'appareil. De toute façon, il apparaît que celle-ci joue un rôle non négligeable ; en effet, dans la statistique de Hirose [22] et dans celle de Bizzozero [1], pour une distance inférieure à 2 000 mètres, il existe un nombre de leucémies très élevé par rapport à celui observé au-delà de 2 000 mètres, 260 cas contre 66 cas. Pourtant, si l'on prend 1 500 mètres comme limite de référence, cette différence n'apparaît pas aussi éclatante, puisque l'on trouve 160 avant 1 500, contre 166 au-delà, c'est-à-dire 100 ± 66 . Cependant, une telle étude est à notre avis faussée par le fait que le nombre de décès par la bombe était beaucoup plus élevé près du point de chute, le nombre de leucémies s'en trouvant ainsi diminué dans de grandes proportions.

A rapprocher de ce fait, il faut noter, toujours dans les statistiques de Bizzozero [2], une nette recrudescence des cas au-delà de 10 000 mètres.

Plus intéressante est l'étude du rapport qu'existe entre les formes chroniques et les formes aiguës en fonction de cette même distance ; en effet, si les cas de formes chroniques décroissent rapidement avec elle, les cas de formes aiguës décroissent peu ou du moins plus lentement, ce qui a pour effet de faire diminuer très rapidement le rapport forme chronique sur forme aiguë. Il est en effet égal à 50 % avant 1 500 mètres, 33 % entre 1 500 et 10 000 mètres, et 25 % seulement au-delà de 10 000 mètres. Or, à l'inverse, le taux des rayonnements décroît avec la distance. Il est donc évident :

1° Que le nombre total de leucémies est d'autant plus important que la distance est plus courte, c'est-à-dire que la dose reçue est plus forte.

2° Que la proportion de formes chroniques par rapport aux formes aiguës est d'autant plus importante que la distance est plus courte, donc que la dose reçue est plus forte.

Ce deuxième point nous paraît très important dans le cas qui nous occupe, puisque nous avons admis que la distance y était

négligeable. Et ceci pourrait entrer comme argument dans le cadre clinique de la discussion nosologique que nous devons soulever ultérieurement.

Ces faits que nous venons de décrire sont totalement confirmés par la comparaison qui a été faite par Hirose et ses collaborateurs [22], entre les pourcentages des cas de leucémies dans la population irradiée par rapport au même pourcentage pour la population totale. Ces données sont hautement significatives. En effet, il est de 7,63 pour 100 000 habitants par an dans la population exposée, contre 2,14 pour 100 000 habitants par an pour les non exposés et de 2,32 cas pour 100 000 habitants par an pour tout le Japon, et ceci étalé sur une période de vingt-deux ans.

De même, le rapport formes chroniques/aiguës est, dans tous les compartiments décrits, nettement supérieur parmi la population exposée au même rapport pour le reste du Japon. Il est également intéressant de noter qu'au sein même des formes chroniques, on note une prédominance de la leucémie myéloïde chronique par rapport à l'ensemble des cas japonais.

Cette notion se retrouve dans l'étude de Arthur C. Upton [50], qui pense qu'il s'agit en fait d'une modification du délai d'apparition (nous y reviendrons) qui se trouve raccourci au cours des leucémies myéloïdes chroniques, puisqu'il estime que les premiers cas sont apparus dans un délai aussi court que un à deux ans après l'exposition. De son côté, H. Uchino [49] note aussi dans son étude cytogénétique chez les survivants de la bombe A, une nette accentuation des formes myéloïdes par rapport à l'ensemble des leucémies. De même, Hirose [22], en soulignant la relative fréquence des formes myéloïdes, rapporte que sur 63 cas de leucémie qui ont été notées chez les personnes installées à Hiroshima aux environs de 1950 (ce qui représente un taux de leucémies de 9,69 pour 100 000 habitants par an, ce qui est hautement significatif), 24 cas sont des leucémies myéloïdes chroniques, proportions que l'on ne rencontre nulle part ailleurs. D'autre part, les études faites sur les sujets exposés à des radiations thérapeutiques, par exemple I^{131} , notamment celle faite par T. Hoshino [20], aboutissent aux mêmes conclusions. Wakisaka et Kariyonne [51] n'ont pas, dans ce cadre, un résultat absolument significatif.

Ils ne trouvent, en effet, chez les gens traités par radiothérapie au Japon, que 28 % de leucémies myéloïdes chroniques contre 58,6 % de formes aiguës, ce qui est pourtant légèrement augmenté. Par contre, chez les personnes exposées, radiologues et physiciens, durant la même période de 1960 à 1967, récoltées dans 500 centres hospitaliers japonais, ils trouvent une proportion de 40 % de leucémies myéloïdes chroniques contre 44 % de formes aiguës, ce qui est là fortement significatif.

2) La position par rapport à la source

Nous devons évoquer également la position de l'irradié par rapport à la source émettrice.

Ce facteur ne peut évidemment être invoqué dans le cadre d'une irradiation telle que celle due à une bombe atomique où les sources d'irradiations sont multiples. Mais il est certain qu'il joue un rôle très important pour toutes les sources ponctuelles qui sont utilisées dans les appareillages émetteurs de rayons. Il est alors nécessaire de se trouver dans le cône de projection de rayonnement pour être irradié.

Plus le receveur sera proche de la source, plus la concentration des rayons par unité de surface sera grande et la dose reçue plus importante. A l'opposé, s'il est éloigné de cette source, il lui sera alors nécessaire de se trouver près du centre du cône pour recevoir une dose maxima dans la tranche d'éloignement choisie.

3) La dose de radiation

On voit donc le rôle primordial de la dose reçue. Celui-ci a été longuement étudié par A.C. Upton [50] et, de son expérience, il ressort que cette incidence est égale à un ou deux cas de leucémie par million de personnes par an et par Rad ; ceci a pu être mesuré pour des doses de 100 rads et plus ; en dessous, on obtient, grâce à une droite, extrapolée jusqu'à la dose zéro, le taux naturel de leucémie en dehors de toute exposition supplémentaire à une radiation ionisante. Ces calculs statistiques ayant porté

sur les survivants de Nagasaki et Hiroshima, ainsi que sur des patients irradiés pour spondylarthrite ankylosante ; ceci étant complété par une expérimentation très poussée sur de nombreux animaux. D'autre part, pour réduire toutes causes d'erreurs Upton a repris ces données en groupant ces divers cas suivant l'âge au moment de l'irradiation et le sexe : dans chacun de ces groupes, ces résultats se sont confirmés, à savoir que le nombre de leucémies observées était directement proportionnel à la dose à laquelle était soumise la population.

Ce résultat est amplement confirmé par l'étude de Brill et coll. [7] qui aboutissent aux mêmes conclusions :

- la relation dose/nombre de leucémies dans une population peut être exprimée par une droite, et ceci de façon strictement rigoureuse, entre les doses de 100 et de 500 rads, et plus approximative au-dessus ;
- que ce taux peut être évalué à 1 ou 2 cas pour 100 000 personnes par an et par rad ;
- que l'extrapolation jusqu'au zéro donne le taux basal de leucémies rencontrées.

Cette relation est également confirmée par les travaux des Japonais et surtout N. Kamada [24], T. Hirose [22] et T. Hoshino [20]. De plus, une relation précise paraît exister entre la dose et le type de leucémie enregistré : en fonction de la distance, donc, de la diminution de la dose, on observe une décroissance du rapport forme chronique/forme aiguë. Ainsi, plus la dose est importante, plus grande est la proportion de formes chroniques. Upton [50] retrouve cette notion chez la souris où, pour de hautes doses, le taux de formes chroniques est jusqu'à cent fois supérieur au taux habituel et même à celui trouvé pour des doses moyennes.

Et pour Hoshino [20], il ne fait pas de doute que la dose et le type de leucémie sont en relation directe. Il précise pourtant que pour une dose personnelle comprise entre 20 et 100 rads à Hiroshima, il y eut un plus grand nombre de leucémies myéloïdes chroniques que de formes aiguës. Ceci n'étant pas là indépendant de la nature du rayonnement. De plus, il convient de retenir une notion intéressante que nous apporte encore T. Hoshino [20] :

la dose minimale nécessaire pour l'obtention d'un cas de leucémie, dose confirmée par la plupart des auteurs que nous avons déjà cités, est : pour Hiroshima : 20 rads ; pour Nagasaki : 100 rads.

Il cite, d'autre part, deux cas de personnes ayant été soumises à des irradiations par l'I¹³¹ et qui reçurent respectivement des doses de 22,5 et 18 rads, et qui firent toutes deux une leucémie, et en conclut que la dose nécessaire et suffisante pour faire apparaître une leucémie est de 20 rads.

4) La protection

Mais cet effet de la dose mesurée dans les divers centres actifs est tempéré par la notion de protection qui existait au moment de la bombe, à savoir les maisons, et, pour les irradiés, pour des raisons thérapeutiques, les diverses précautions prises. Pour le cas qui nous occupe, la « cuillère » émettrice était enfermée dans un appareil susceptible d'absorber une partie des radiations.

Ce sont Brill et Tomonaga [7], surtout, qui étudièrent ce phénomène en fonction du matériel de construction des maisons d'Hiroshima et de Nagasaki en se basant sur les facteurs d'atténuation moyenne observés lors des expériences d'explosion faites dans le désert du Nevada : ils en conclurent qu'il leur fallait diminuer les doses trouvées dans l'air de 15 % pour les rayons gamma et 25 % pour les neutrons pour les gens qui se trouvaient être partiellement protégés, et de 30 % pour les gamma et 50 % pour les neutrons pour les personnes qui se trouvaient à l'intérieur des maisons japonaises en construction légère. Ces déductions ainsi faites, ils retombaient sur leurs courbes précédentes, ce qui confirmait amplement le rôle de la dose. Les déductions étaient par contre incalculables pour les abris antiatomiques ou pour les buildings modernes, car ils ne possédaient pas assez de données.

Il est certain que l'atténuation, en ce qui concerne notre malade, ne saurait être comparable et nous pouvons guère l'estimer à plus de 2 % pour les rayons gamma, 3 et 4 % pour les autres. D'autre part, elle est également fonction de la stabilité de la qualité du rayonnement émis, c'est-à-dire de la stabilité de la longueur d'onde du rayon émis, facteur directement responsable de la nocivité. Or,

cette qualité du rayonnement est fonction de la période (ou demi-vie), de l'intensité et des produits de dégradation de la source :

- la période est le temps nécessaire pour que la moitié de l'élément radioactif soit dégradée ;
- l'intensité du rayonnement est directement proportionnelle à la période, de telle manière que si elle est égale à 1 pendant cette période, elle sera égale à $1/2$ pendant la nouvelle période (temps nécessaire à la dégradation des atomes restants) et ainsi de suite ;
- donc, plus la période sera longue, plus l'intensité de l'émission sera stable et plus les qualités du rayonnement (dont sa longueur d'onde) seront conservées identiques à elles-mêmes.

Quant aux produits de dégradation, ce sont les rayonnements émis par les noyaux néoformés, eux-mêmes radioactifs et qui émettent alors leurs rayons propres. Leurs qualités ne correspondent plus exactement au système de protection du rayonnement initial qui est figuré par un système de filtre ne laissant passer que le rayonnement souhaité. C'est pourquoi on choisit préférentiellement pour ce genre d'appareil, des isotopes qui donnent des produits de dégradation totalement inertes. Ou alors un émetteur tel que les rayons émis par le produit de dégradation aient des qualités identiques au corps initial. Ceci afin d'éviter une nocivité incontrôlée de par l'émission d'un rayonnement différent. Quoi qu'il en soit, nous avons vu que la période de l'uranium appauvri était de plusieurs millions d'années, c'est dire que le rayonnement émis est extrêmement stable.

5) Le type de rayonnement émis

Nous avons noté que le seuil était plus faible à Hiroshima qu'à Nagasaki, il semble que cette différence puisse être rattachée directement à la nature du rayonnement. Ceci se trouve confirmé si l'on considère que le rapport de taux de rayons gamma sur celui de neutrons était de beaucoup plus élevé à Nagasaki qu'à Hiroshima. Plus que le rapport de l'un par rapport à l'autre, c'est directement la dose de chacun qui influence le type de leur-

cémie rencontré. A Hiroshima où le rapport gamma sur neutron variait entre 1,5 et 2,6 (quoique inférieur à 1 sur les lieux mêmes de l'explosion) tout comme à Nagasaki où il était nettement supérieur, la dose de rayons gamma est restée toujours supérieure à celle des neutrons. Ainsi le taux d'apparition des leucémies décroissant régulièrement avec les doses, les formes chroniques décroissant plus vite que les aiguës, il est licite de penser que les rayonnements gamma favorisent plutôt les formes aiguës et les neutrons, plus fortement arrêtés par les obstacles, les formes chroniques. Sans bien entendu exclure pour autant leur rôle dans les autres formes. Nous n'en voulons pour preuve que le fait que l'on trouve encore 1/5^e des cas de leucémie de forme chronique au-delà de 2 500 m, alors que toutes traces de neutrons ont pratiquement disparu.

De même, les travaux d'Hoshino [20], portant sur les leucémies induites par l'I¹³¹, montrent une haute fréquence de ces cas. Là encore, il semble que les leucémies soient dues essentiellement aux rayonnements gamma pour les aiguës et bêta pour les chroniques.

Enfin Upton [50], dans sa longue expérimentation sur les animaux, nous montre que, à doses équivalentes, il obtient des pourcentages de leucémies trois à quatre fois plus élevés pour des rayonnements gamma et X par rapport aux autres types de radiations utilisés. Mais il montre que, de toutes façons, tous les types de rayonnement sont leucémigènes.

6) La répétition de la dose

Pour en terminer avec l'influence de la dose, il convient de noter l'importance que prend la manière avec laquelle une telle dose est appliquée, c'est-à-dire la fréquence de l'irradiation. Si une dose se répète plusieurs jours de suite ou si la dose totale est absorbée en une ou x fois, la différence de réponse est significative.

Une dose donnée de rayons X ou gamma est en général beaucoup plus leucémigène lorsqu'elle est administrée en une fois que lorsqu'elle est fractionnée, étalée sur un temps plus long, à la

condition exprime que le temps qui s'écoule entre deux expositions ait une durée suffisante. A l'inverse, si cette durée est trop courte, il y a potentialisation des effets.

Dans l'expérimentation de Upton [50], ce temps calculé chez les souris s'est révélé être très élevé, puisqu'il se situe aux environs d'un mois.

Ainsi, il apparaît donc que, de toutes façons, si la relation dose totale probabilité de leucémie reste linéaire, elle sera exprimée :

- par une droite de pente plus faible si l'intervalle séparant les fractions de dose est suffisamment long ;
- par une droite de pente d'autant plus forte que l'intervalle séparant les fractions de rayonnements reçues sera plus bref.

On voit donc le pronostic défavorable vers lequel nous oriente cette constatation pour notre malade. En effet, même si l'on considère que la dose en elle-même était faible, la répétition continue dans la journée et pendant plusieurs jours, chaque jour, a finalement amené cette dose à un taux supra-liminaire.

7) L'âge et le sexe

Deux facteurs enfin jouent encore un rôle :

— *L'âge* au moment de l'irradiation ne montre aucune modification quant à la répartition reconnue des divers type de leucémie qui puisse entrer en relation quelconque avec l'origine de l'irradiation. On sait que, dans une population normale, il y a plus de forme chronique chez les gens âgés que chez les enfants. Ces proportions sont conservées chez les gens irradiés. Brill [7] et Bizzozero [2] se rejoignent parfaitement dans leurs conclusions sur Hiroshima et Nagasaki. Il en est de même pour Hoshino [20] chez les irradiés thérapeutiques.

— *Le sexe* joue un rôle plus important et il semble que, dans l'ensemble, les hommes soient nettement plus menacés que les femmes. Ceci est encore plus vrai pour les formes chroniques que pour les formes aiguës.

8) Conclusions

Au total, nous devons donc retenir de ce chapitre que notre malade réunit plusieurs facteurs ayant tendance à augmenter la probabilité d'apparition d'une leucémie :

1° *La distance*, dont on a vu qu'elle diminuait fortement le taux de probabilité leucémique. Cette distance était ici presque nulle.

2° Non point la dose reçue par unité de temps dont on sait qu'elle était modérée dans ce genre d'appareil, mais sa *répétition* quotidienne permanente et ce pendant un délai prolongé. Ceci constitue un élément péjoratif quant à l'action des rayonnements reçus, d'autant plus qu'il s'y ajoute l'absence totale de protection.

3° Enfin, la réunion des trois autres facteurs (à savoir le type de rayonnement, l'âge et le sexe) contribue à confirmer cette impression d'ensemble.

On voit donc que beaucoup d'arguments se trouvent réunis pour que l'on puisse finalement incriminer le rayonnement en cas d'évolution défavorable.

On peut dire aussi que tout se trouve réuni pour que cette évolution se fasse vers une forme chronique. Nous avons vu que plus l'efficacité des radiations était à son maximum (de par la distance, la dose ou sa répétition, l'absence de protection), plus le rapport de formes chroniques sur les formes aiguës était élevé. D'autre part, les formes chroniques prédominent chez les hommes et également dans la tranche d'âge de notre patient. Seule discordance, le type de rayonnement, mais on a vu que les rayons gamma pouvaient à eux seuls induire, bien qu'en faible proportion, des formes chroniques. Enfin, nous savons qu'ils n'étaient pas seuls en cause, puisque l'uranium appauvri émet également des rayons X et bêta.

B. — Délai d'apparition des anomalies

Nous avons vu la probabilité d'apparition d'une leucémie, nous allons maintenant voir quels sont les facteurs pouvant influencer sur

le *temps de latence* entre l'exposition et les manifestations premières de la maladie (ou plus exactement l'apparition des premiers éléments montrant une prolifération médullaire).

On peut être frappé par la brièveté de ce temps dans notre cas, si on le compare au temps moyen de déclaration des leucoses, qu'elles soient induites par le benzène ou par les rayons X ou tout autre mécanisme. Nous savons, en effet, qu'il se situe autour de quatre et cinq ans. Aussi avons-nous cherché à savoir quels étaient les temps minima reconnus et quels étaient les facteurs que l'on pouvait incriminer dans les modifications de ce temps.

1) Dose absorbée

Nous ne reviendrons pas sur les rôles divers que peuvent jouer la distance, la protection, la répétition de la dose, puisque nous avons vu que tous étaient en relation étroite avec la quantité de rayonnement émise et que seule comptait finalement la dose absorbée. C'est donc de cette dernière, aboutissant de tous les autres facteurs, que nous étudierons les effets tout d'abord.

Toutes les études d'ensemble faites sur la population irradiée au Japon montrent l'absence quasi absolue de relation entre la dose et le temps de latence. En effet, si l'on prend les différentes tranches de distance du centre, à Hiroshima tout comme à Nagasaki, on voit qu'il existe quelques rares cas dans les quatre premières années, puis un pic entre quatre et sept ans qui décline lentement jusqu'à quatorze ans avant de connaître une légère recrudescence. Les travaux sur les radiologues, les physiciens et les personnes traitées par l'I¹³¹ atteints de leucémie, confirment l'absence de relation apparente (Kariyone [51]). Cependant, il existe un point qui, chez ce même auteur, plaide contre ceci : il s'agit de la différence du temps de latence existant entre les irradiés et les radiologues, nettement plus court pour les premiers, 3,92 ans en moyenne, contre 11,87 pour les derniers. De même, les premiers cas observés se situent un an et un an et demi après l'explosion, aussi bien à Hiroshima qu'à Nagasaki, sur les lieux mêmes de l'explosion et quelques-uns à peine plus tardifs et peu éloignés. Ceci amène donc un facteur correctif qui empêche de trouver une relation entre la

dose et le temps de latence : la susceptibilité personnelle ; il est certain que, pour un même individu, le temps de latence est inversement proportionnel à la dose. C'est ce que confirment les travaux de Upton [50] sur les animaux. Prenant une même famille de souris, il trouve chez ces membres un temps de latence d'autant plus court qu'ils ont été soumis à une plus forte dose de rayonnement. Ainsi le facteur personnel se trouvant supprimé, on retrouve une relation directe.

2) L'âge et le sexe

Les autres facteurs étudiés sont essentiellement l'âge et le sexe. Pour ce qui est de l'âge, il apparaît qu'au-dessus d'une certaine dose le temps de latence est d'autant plus court que le sujet était plus jeune au moment de l'irradiation. Ceci pour les formes aiguës. A l'inverse, en dessous de cette dose, le temps de latence s'est révélé être uniforme pour toutes les catégories d'âge. Au contraire, pour les formes chroniques, le temps moyen, quelle que soit la dose, s'est révélé être légèrement décroissant avec l'âge. Le sexe, quant à lui, ne joue pas de rôle définissable.

3) Conclusions

Devant ces faits, une question se pose : ne s'agit-il pas dans notre cas d'un fait de hasard ? N'y a-t-il pas seulement coïncidences entre l'irradiation et les modifications hématologiques ?

Nous ne le pensons pas. Si, devant un tel tableau, nous ne pouvons dire que les rayonnements sont seuls responsables, du moins pouvons-nous dire qu'ils ne peuvent ici, en aucun cas, être innocents et qu'ils peuvent avoir fortement contribué :

1° A la déclaration ou à l'accélération du processus leucémoïde qui peut-être serait resté muet.

2° A l'aspect définitif pris par une anomalie sous-jacente et, peut-être, bien compensée.

C. — Susceptibilité personnelle

Ainsi se trouve posé le problème délicat mais très important de la susceptibilité personnelle de l'individu. Ce facteur, nous l'avons déjà évoqué à plusieurs reprises et il est apparu à l'évidence lors du problème concernant la relation dose-temps de latence. Il apparaît aussi à l'évidence dans le fait que le taux de leucémie reste à un taux pourtant faible en comparaison de la masse de gens irradiés lors de l'explosion des bombes A japonaises. Il apparaît enfin à l'évidence chez Monsieur D..., puisque quatre personnes furent soumises à cette exposition, quoique à un degré bien moindre (temps et distance), et seul Monsieur D... a présenté des anomalies hématologiques au cours de cet épisode.

Ce facteur, comment se manifeste-t-il dans le cadre de la leucémie ?

Il s'agit en fait ici du problème même de l'étiopathogénie des leucémies qu'il nous faut évoquer. Quel est, en premier lieu, le rôle des virus ? Plusieurs virus ont pu être isolés et leur rôle, dans certaines leucoses, démontré. C'est un de ces mécanismes que Upton retient dans la genèse de bon nombre de cas de leucémies induites par les radiations ionisantes. Les radiations mettraient en activité ce virus latent, il invoque un mécanisme de baisse des défenses immunitaires avec atrophie thymique. De nombreux auteurs travaillent actuellement dans cette voie. Ainsi, au Congrès de Philadelphie, en 1968, plusieurs rapports mirent en évidence la participation indissociable de ces deux facteurs : l'immunologie et la présence de particules étrangères du type virus. Dalton rapporte la découverte, aussi bien dans la moelle que dans le sang, de particules dont la morphologie rappelle celle de certains virus et notamment du virus de l'herpès, et même de mycoplasmes.

Ainsi, on peut se demander si nous n'hébergerons pas en permanence des virus qui, à l'occasion d'une baisse des défenses de l'organisme au niveau cellulaire, s'emparent du noyau des cellules voisines en combinant son A.R.N. ou son A.D.N. propre à celui de la cellule, lui transmettant ainsi un message génétique nouveau. (Des fragments d'autres organismes saprophytes pouvant égale-

ment jouer ce rôle.) Cette association mettrait en évidence des sites antigéniques nouveaux, expliquant les réactions immunologiques possibles *in vitro* comme *in vivo*. Ces cellules, d'elles-mêmes ou à l'occasion d'une agression nouvelle, auraient alors tendance à proliférer de façon anormale. Alors interviendrait un système immunitaire global tendant à s'opposer au développement anarchique de ces cellules (état pré-malin). C'est alors de l'opposition de ces deux phénomènes que naîtrait ou la guérison (avec la récupération des territoires abandonnés), ou le passage vers un processus irréversible. Dans le même sens, ce serait l'équilibre permanent de cette lutte qui induirait les maladies auto-immunes, les modifications métaboliques et structurales ne mettant alors en jeu que des mécanismes immunitaires d'exclusion. Ces proliférations peuvent très bien, dans un second temps, rejoindre le processus précédent. Tel est le cas de cette anémie hémolytique à auto-anticorps cité par Marchal et qui a précédé la leucémie de deux ans environ. On ne veut pour preuve de l'intervention des défenses immunitaires globales que la haute fréquence des leucémies au sein des personnes irradiées par l'I¹³¹, dont on peut penser qu'elle est directement liée à l'agression que réalise cette irradiation sur un centre immunologique capital : le thymus. T. Hoshino [21], dans son étude sur le rôle étiologique des radiations, pense aussi qu'il existe un état préalable favorisant l'éclosion de la leucémie. Il trouve, dans les antécédents de ses malades, une plus forte proportion de cataracte chez des gens irradiés et qui ont par la suite développé une leucémie que chez les gens du même âge, du même sexe, qui furent exposés à la même dose de rayons, mais qui eux n'ont pas développé de leucémie. Il en conclut à l'existence, dans ces cas-là, d'une haute sensibilité somatique, aussi bien des tissus hématopoïétiques que d'autres tissus, et notamment la thyroïde et le cristallin. On retrouve cette notion de terrain chez Monsieur D... : une tuberculose ayant nécessité deux ans de sanatorium en 1950 et des examens radiologiques répétés. Le mode d'un micro-traumatisme ayant pu orienter la lésion est aussi retrouvé : un mois peinture par an depuis quelques années.

Quoi qu'il en soit, on peut conclure dans le contexte qui nous intéresse, et ce avec Upton [51], que les effets des radiations con-

tribuent à l'initiation, la promotion et la progression des leucémies, les mécanismes concevables sont variables et dépendent des circonstances de l'irradiation et de la constitution de chacun vis-à-vis du risque leucémique.

Cette étude nous amène tout naturellement à parler de l'aspect biologique du problème.

CHAPITRE III

ETUDE HEMATOLOGIQUE - ETAT PRE-LEUCEMIQUE

Nous pensons qu'il est inutile de s'étendre longuement sur la description classique de l'état leucémique chronique ; mais qu'il est utile d'essayer de retrouver quels sont les premiers signes que l'on peut, en général, rencontrer et sur lesquels il faut compter pour établir et un diagnostic et un pronostic devant certaines anomalies hématologiques.

A. — Hémogramme

Les signes hématologiques classiques sont restés longtemps les seuls pouvant attirer l'attention.

1) Phase d'état

De par sa grande latence clinique, la maladie est rarement découverte à la phase de début. Aussi la période d'état est-elle mieux connue. Elle se caractérise par une hyperleucocytose très importante de formule variable mais en général faite :

— *d'éléments granuleux adultes*, en moyenne à un taux de 40 à 50 % avec une proportion non négligeable de polynucléaires éosinophiles et basophiles. Ces derniers pouvant atteindre des chiffres élevés de 10, voire 20 % ;

- *d'éléments granuleux immatures* à un taux de 40 %. Tous les éléments de la série granuleuse sont présents, mais avec une forte proportion de myélocytes ;
- *d'éléments lympho-monocytaires* de taux restreint mais de valeur absolue supérieure à la normale. Il en est de même pour les monocytes ;
- *de mégacaryocytes* entiers ou fragmentés ;
- *des cellules de Ferrata* (hémohistioblastes) caractéristiques de la leucémie myéloïde (Stortit).

A côté de ces anomalies quantitatives, on trouve des atypies qualitatives faites surtout d'une anisocytose et d'un asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique :

- les globules rouges sont atteints de façon modérée ; mais en général, il existe une anémie de faible importance.

Exceptionnellement, une polyglobulie. Les réticulocytes augmentés sont à 4 ou 5 %.

Quant aux plaquettes, elles sont habituellement augmentées, mais dépassent rarement 500 000 par mm³ ; à l'inverse, leur effondrement est un signe d'évolution péjorative.

Si, à ce stade, le diagnostic peut être fait sur ce seul aspect, il en est tout autrement au stade de début et plus encore dans les états préleucémiques où il serait pourtant plus important de faire le diagnostic.

2) Etats pré-leucémiques

Il convient maintenant de distinguer les formes de début et ce que l'on appelle les états leucémoïdes et les états préleucémiques. Un très grand nombre d'auteurs se sont penchés sur ce problème ces dernières années. L'augmentation de la survie moyenne est passée en dix ans de 4 à 40 mois. Aussi est-il permis de penser que plus on agira tôt, à moyen égal, et plus on prolongera la survie, voire plus on augmentera les chances d'enrayer le processus malin.

Que montre donc l'hémoigramme avant la période d'état ?

A la période de début, c'est-à-dire à un stade pré-clinique, on trouve essentiellement une *hyperleucocytose* modérée au début, de 10 ou 15 000, dont la principale caractéristique est d'être progressivement croissante à des examens successifs. Cette ascension, qui s'étale sur plusieurs mois, voire des années, jusqu'à un taux de 30 000, s'accélère brusquement ensuite pour atteindre rapidement 100 000.

La formule est variable. Si les neutrophiles sont modifiés dans l'un ou l'autre sens, voire normaux, si la possible augmentation des éosinophiles est difficile à interpréter, la présence notable de basophiles doit inciter à faire les plus grandes réserves et à pousser plus loin les investigations. La myélémie est en général précoce, très fréquente dès 20 000 globules rouges. Elle est constante à 30 000 ; une fois établie, elle ne disparaît plus. Les globules rouges sont en général normaux. Les *plaquettes* sont normales ou modérément augmentées, souvent de grandes tailles. Déjà si à ce stade le diagnostic peut être fortement envisagé, il nécessitera, avant d'être établi, l'adjonction d'autres arguments biologiques (que nous reverrons). Les nécessités de la surveillance à Hiroshima et à Nagasaki, ainsi que chez les personnes exposées professionnellement ou lors de thérapeutiques radioactives, ont permis de saisir diverses images de l'aspect hématologique pré-leucémique dont les caractères sont peu spécifiques.

Dans certains cas, il s'agit d'une anémie hypoplasique évoquant une insuffisance médullaire. Elle se trouve donc accompagnée le plus souvent d'une leuco-neutropénie et (ou) d'une thrombopénie. L'évolution peut se faire vers la guérison ou vers la leucémie.

Ailleurs, on rencontre les hyperleucocytoses très modérées et isolées, mais comprenant une participation des éosinophiles d'abord, puis des basophiles ensuite. Nous avons vu, plus haut, qu'il fallait accorder une valeur plus sûre aux basophiles lors du stade du début, mais il semble bien que l'éosinophilie précède toujours la basophilie. Ces hyperleucocytoses ont souvent été rencontrées lors de très longues périodes pré-cliniques précédant l'éclosion de leucémie myéloïde chronique chez des personnes ayant été irradiées et surtout chez les victimes de la bombe atomique. Mais jamais

avant un délai inférieur à quatre à six mois (Hoshino [20]), alors qu'à l'inverse le taux de neutropénie fut retrouvé à un chiffre hautement significatif chez les futurs leucémiques, de façon très précoce (moins de trois mois). Cette leucocytose s'accompagnait le plus souvent d'anomalies des hématies (anisocytose, par exemple), d'une augmentation du nombre des plaquettes. La moelle y est très riche et très vite des éléments médullaires en petit nombre apparaissent dans le sang.

Cette phase pré-leucémique peut durer très longtemps, plusieurs mois, un an et jusqu'à trois ans. Ainsi TOLOT [46] décrit l'histoire d'un héliographeur dont l'hémogramme a montré durant trois ans un nombre de leucocytes variant entre 12 000 et 16 000 avec une myélémie à 4 %, avant que n'éclate la leucémie myéloïde chronique avec 300 000 G.B. et thrombocytose. Bousser [4], parmi un bon nombre d'observations, rapporte un cas où cet état « d'irritation myéloïde » a même duré dix ans. Après une phase prodromique d'une telle longueur, l'évolution ultérieure est très raccourcie avec parfois transformation aiguë terminale brutale.

3) Rôle des radiations

Le rôle des radiations sur « l'image » sanguine n'apparaît pas spécifique. Tous les auteurs japonais (Uchino [49], Wakisaka [51], Kariyone [51]) sont d'accord pour dire qu'il n'existe non seulement aucune anomalie particulièrement induite par les radiations, mais encore aucune différence notable par rapport à l'aspect hématologique de sujets atteints de leucémie et n'ayant point été exposés à des radiations. Il est bien évident que ce rôle existe, puisque nous avons noté la plus haute fréquence des formes chroniques au sein de cette population que parmi la population générale. Mais à l'intérieur d'un groupe nosologique déterminé, il n'apparaît aucune différence. Il convient cependant de noter la relative fréquence des formes aleucémiques et des formes sans anémie consécutives à une exposition.

B. — Myélogramme

Il est très difficile de dissocier l'étude du myélogramme de celle de l'hémogramme. Le myélogramme reste le premier examen demandé lorsque l'on se trouve en présence d'anomalies hémato-logiques suspectes, ne comportant pas d'explications évidentes.

1) Période d'état

A la période d'état, cet examen ne fera que confirmer l'hémo-gramme, montrant :

- une hyperplasie de toutes les lignées granulocytaires ;
- une lignée érythrocytaire apparemment diminuée, mais le plus souvent, elle n'est que masquée par l'énorme prolifération blanche ;
- des mégacaryocytes très augmentés en rapport avec l'hyper-plaquettose ;
- une série monocyttaire très réduite ;
- il n'y a pas, dans la leucémie myéloïde chronique, de hiatus leucémique.

2) Etats pré-leucémiques

Les modifications médullaires sont d'apparition très antérieure aux modifications hématologiques. Et lorsque les premiers éléments médullaires sont retrouvés dans le sang, la moelle est déjà profondément remaniée (Petrescu [38]). Dans les formes mineures, aucune modification ne peut permettre un diagnostic. En effet, aucune des anomalies observées à ce stade n'est irréversible. Leur temps de disparition est extrêmement variable : s'il peut être court, il est parfois très long. Il en est même qui persisteront indéfiniment sans régresser ni dégénérer, comme si l'organisme s'était installé dans un équilibre nouveau. Ainsi de nombreux cas de survivants de la bombe atomique au Japon sont rapportés par les auteurs japonais comme étant porteurs, plus de vingt ans après, soit d'anémie légère, soit d'une neutropénie modérée. Toutes ces

anomalies sont absolument stables à des examens de contrôle successifs : elles s'accompagnent dans la moelle d'une hypoplasie de la lignée cellulaire correspondante [21, 29, 34]. A l'inverse des disparitions totales, des anomalies induites ont été décrites et ces cas n'ont pas été, fort heureusement, les plus rares [21]. Récemment, des publications ont confirmé ces faits par les études faites chez des gens soumis professionnellement à des radiations ionisantes [42].

Les débuts des leucoses sont marqués par une alternance de phases hypoplasiques et hyperplasiques. Ces stades sont plus nettement dessinés lorsque intervient un mécanisme étiologique d'intoxication médullaire, que ce soit par un produit chimique, tel le benzène, ou par radiation ionisante. Dans ces cas, on trouve d'abord une phase d'aplasie suivie immédiatement par un stade de régénération de la ou des lignées correspondantes. L'image sanguine étant toujours retardée par rapport au phénomène médullaires, on trouve ainsi une anémie avec un fort pourcentage de réticulocytes, tandis que la moelle montre une normoblastose. Cette phase d'anémie normoblastique a été retrouvée par Block et ses collaborateurs [3], dans les douze cas de pré-leucémie qu'ils ont publiés. Toutes les lignées médullaires peuvent être touchées successivement ou simultanément et subir le même cycle régénératif. Il est assez curieux de constater que les diverses catégories de la série granulocytaire sont souvent atteintes successivement, et que presque toujours ce sont les éosinophiles les premiers atteints. Nous avons vu, lors de l'étude de l'hémogramme, l'importance que pouvait avoir au stade de début une augmentation des basophiles. La maladie pourra se fixer à l'un de ces stades, donnant une des formes cliniques bien connues. Toutes ces phases successives ont une durée tout aussi variable que peut l'être la phase pré-clinique totale.

On voit donc que même une apparence de restauration n'a rien de très rassurant et que seule une somme d'arguments permettra de conclure.

C. — Etude cytogénétique

Plus intéressante, sur plusieurs points, semble devoir être l'étude des anomalies chromosomiques. En premier lieu, parce que de nombreux auteurs ont voulu y voir un des mécanismes principaux possibles de l'anarchie leucémique ; ceci plus encore lorsqu'une étiologie cytotoxique (telles que les radiations ionisantes ou le benzène par exemple) entre en ligne de compte. Le deuxième point sur lequel il conviendra d'insister est la précocité d'apparition des anomalies, lorsque celles-ci existent. Enfin, elles semblent ne se modifier que lors des phases évolutives de la maladie, c'est-à-dire à la phase d'inauguration, à la phase d'apparition des signes cliniques et lors de l'acutisation. Lors des phases intermédiaires, elles reprennent l'aspect qu'elles ont dès les phases les plus précoces de la maladie (Robert V. Pierre [39]).

Il convient de distinguer deux sortes de modifications : les anomalies spécifiques et celles qui ne le sont pas. Nous les analyserons successivement.

1) Anomalies non spécifiques

Voyons d'abord les anomalies non spécifiques, de loin les plus nombreuses ; elles peuvent se rencontrer dans toutes les formes leucémiques (Kamada [25]) ; au stade de début, elles ne traduisent pas forcément la malignité de l'évolution ultérieure (Kamada [24]) ; elles ne traduisent ni la probabilité, ni même la possibilité d'une étiologie toxique quelconque (Kamada [26]) ; leur absence ou même leur disparition ne dispensent pas d'une évolution ultérieure défavorable (Uchino [49]).

N. Kamada [24] a longuement et tout récemment étudié ces problèmes par des expériences sur les animaux et des recherches chez les survivants des bombes atomiques, toujours en comparant avec des gens non exposés. Uchino pour les Japonais, Abbott pour les Américains, ont plus particulièrement vu les différences qu'il pouvait y avoir entre exposés et non exposés.

Tous s'accordent pour conclure qu'il n'existe pas :

- d'anomalie particulière pouvant être rattachée au rôle des radiations ionisantes ;
- d'anomalie particulière pouvant être rattachée à une forme particulière de leucémie (à part bien sûr le chromosome Philadelphie, sur lequel nous reviendrons) ;
- de différence entre les anomalies au cours des leucémies des irradiés et celles des leucoses spontanées.

Nous nous contenterons de décrire celles que l'on observe lors de l'irradiation des animaux, sachant que ces résultats globaux sont retrouvés chez l'homme irradié.

Kamada a montré que le nombre d'altérations chromosomiques était directement proportionnel (lors d'une irradiation) à la dose reçue et que plus cette dose était importante, plus leur nombre était élevé. Ceci se matérialise par une droite passant par le zéro.

a) RÉSULTATS GLOBAUX :

Prenant ensuite une dose standard de 200 rad, unique, il a observé l'évolution des anomalies alors induites. Cette évolution est très rapide :

- le taux maximum, non seulement de cellules atteintes, mais encore d'altérations par cellule, est atteint en trois heures ;
- dès la sixième heure, ces taux ont diminué de 50 à 70 % et, à la fin du premier jour (vingt-quatrième heure), il est tombé aux environs de 5 à 10 % ;
- la décroissance est alors plus lente, mais dès le troisième jour seulement le taux définitif d'altération est atteint : il est de 1 à 2 %. Il ne se modifiera plus jusqu'à la fin, que ce soit la phase aiguë, précédant la mort, d'une leucémie, ou la mort naturelle d'un sujet n'ayant jamais fait de leucémie.

b) MODIFICATION DE STRUCTURE :

Faisant ensuite une étude plus précise, il divise les cellules en deux groupes suivant qu'elles sont porteuses d'anomalies chromosomiques stables ou non.

Les cellules porteuses d'anomalies instables, c'est-à-dire changeant d'un jour à l'autre, voire d'un stade à l'autre, suivent par leur nombre une courbe totalement identique à celles que nous venons de décrire (maximum en trois heures et retour au chiffre définitif, c'est-à-dire bien souvent zéro, dès le troisième jour). Ces anomalies sont faites d'échanges chromatidiens et de ruptures de chromatides permanents.

Quant aux cellules porteuses d'anomalies stables, leur évolution est beaucoup plus lente. Elles n'atteignent leur maximum qu'à la vingt-quatrième heure, taux auquel elles se maintiennent durant deux à trois jours. Puis elles retombent à un taux de 0 à 1 % vers le quatorzième jour ; enfin, dès le deuxième mois et jusqu'au dixième mois, elles remontent pour atteindre des taux très élevés. Ces anomalies stables sont faites de délétions et de translocations chromosomiques.

Il convient cependant de noter que si l'évolution de ces deux catégories de cellules n'est pas identique, leur taux n'a non plus rien de comparable.

Un maximum de cellules peut être atteint d'anomalies instables. En effet, le sommet de la courbe se situe entre 40 et 70 % suivant la nature du rayonnement. Alors qu'il n'est que de 6 à 8 % pour les anomalies stables.

c) RÔLE DES DIVERS RAYONNEMENTS :

Nous avons signalé qu'il existait une différence suivant la nature du rayonnement. Cette différence n'est notable qu'au sommet de la courbe pour les cellules instables (70 % pour les rayons X et bêta, 55 % pour les rayons gamma, 40 % pour les rayons X) et très vite les trois courbes se superposent, ceci dès la sixième heure, ce qui permet d'entrevoir que les rayons X donneront un taux final plus élevé, alors que les rayons gamma donneront un taux final quasi nul.

Pour les anomalies stables, les courbes sont tout à fait parallèles suivant le rayonnement mais à des niveaux différents, n'étant superposables qu'entre le septième jour et le deuxième mois. Les rayons X donnent la courbe la plus élevée et dont la remontée

terminale se fait le plus précocement et avec la plus forte pente ; à l'opposé, les rayons gamma donnent une courbe beaucoup plus plate, ne dépassant pratiquement jamais 2 à 2,5% et voisinant souvent avec le zéro, ne donnant son ascension qu'entre le huitième et le dixième mois.

d) LIGNÉE ÉRYTHROCYTAIRE :

Enfin le dernier résultat que N. Kamada [26] nous rapporte est que tous ces temps se trouvent raccourcis si l'on examine la lignée rouge seule. Ceci confirme bien ce que nous avons déjà décrit, à savoir que les érythroblastes sont toujours les premiers atteints.

2) Anomalies spécifiques

Nous devons accorder une place à part au chromosome Philadelphie, puisque cette anomalie est la seule vraiment bien individualisée et qu'elle est, comme nous allons le voir, considérée par nombre d'auteurs comme quasi pathognomonique de la leucémie myéloïde chronique. Pourtant, il ne peut être totalement séparé du reste puisque (tous les auteurs que nous venons de citer s'accordent sur ce point, et Kamada [25] le démontre parfaitement) pratiquement toutes les anomalies chromosomiques observées touchent les chromosomes du groupe G et plus particulièrement l'autosome 21.

Or nous savons bien que le chromosome Ph1 est un autosome 21 dont les bras ont été amputés par un mécanisme non encore totalement élucidé, mais probablement s'agit-il d'une translocation. Décrit pour la première fois par Nowell et Hungerford en 1961, et simultanément par Baikie et ses collaborateurs, il a suscité un grand intérêt. Les nombreuses études dont il a été l'objet ont permis de montrer qu'il était présent dans 80 à 85 % des cas de leucémie myéloïde chronique ; que si son absence ne permettait pas d'éliminer le diagnostic, sa présence pouvait être considérée comme quasi pathognomonique de la maladie ; qu'enfin, sa présence ou son absence imprimaient à la maladie un aspect clinique, hématologique et pronostique différent.

a) FRÉQUENCE :

Ezdinli, Sokal, Crosswhite et Sandberg [13] ont étudié les rapports existant entre le Ph1 et la leucémie myéloïde chronique, ainsi que les rapports possibles avec les maladies voisines. Il leur est apparu que le chromosome Philadelphie était survenu avec une haute fréquence (85 %), également dans les deux sexes. L'âge moyen (chez l'adulte) est de 48 ans, dans des limites larges : 22 à 78 ans.

L'aspect hématologique est celui qui est classique, c'est-à-dire de fortes hyperleucocytoses et hyperplaquettoses, l'activité phosphatasique leucocytaire très abaissée ou nulle. Ces formes réagissent presque toujours à la première action thérapeutique. L'acutisation survient en moyenne vers le vingt-deuxième mois. Quant à la moyenne de survie, elle est de 40 mois environ.

Lorsque le chromosome Philadelphie est absent, soit dans 15 à 20 % des cas de leucémie myéloïde chronique, de nombreuses divergences ont pu être observées.

En tout premier lieu, le sexe masculin est apparu prédominant dans ce groupe à une différence significative (P plus petit que 0,05). L'âge moyen est plus élevé (66 ans), en moyenne dans des limites de 28 à 79 ans ; ici la différence n'est cependant pas très significative et elle n'est pas retrouvée chez d'autres auteurs, ni par Whang-Peng [52] et ses collaborateurs, ni par Tjio [45] et les siens.

L'aspect hématologique y est en général atypique ; le nombre des leucocytes ne s'élève jamais très haut, ainsi que les plaquettes qui sont même le plus souvent abaissées tout comme leurs précurseurs : les mégacaryocytes. À l'inverse, les myéloblastes sont à un taux beaucoup plus important. Les phosphatases alcalines leucocytaires sont très abaissées et même ont une activité nulle. Il n'est apparu aucune différence sur ce point précis avec les cas à Ph1 positif. Enfin leur évolution est nettement raccourcie. En effet, peu ou pas sensibles à la thérapeutique actuelle, les rémissions y sont rares et de faible amplitude, l'acutisation très précoce (six mois en moyenne) ; la survie n'est que de huit mois.

On voit donc qu'il s'agit de forme semblant évoluer sur un mode mineur subleucémique et dont le pronostic est pourtant nettement plus péjoratif.

b) INTÉRÊT :

L'intérêt de ce chromosome est donc triple :

- en vue d'un diagnostic précoce ;
- en vue du pronostic ;
- comme seul critère d'une éventuelle guérison.

α) *Diagnostic* :

En vue d'un diagnostic précoce, il a été en effet, chaque fois qu'il était présent, retrouvé dans les stades les plus précoces où on l'a recherché. Présent dès le début dans les cellules de la moelle osseuse, où on le trouve non seulement dans les cellules de la lignée granulocytaire mais aussi dans les érythroblastes et les mégacaryocytes, mais jamais dans les lymphocytes. Ultérieurement, on le trouve dans les éléments figurés du sang à un taux généralement inférieur, mais dans quelques cas il était plus élevé.

β) *Pronostic et évolutif* :

Sa présence permet d'établir un pronostic, nous l'avons vu, meilleur que son absence. Elle permet également de suivre l'évolution. En effet, sa fréquence par cellule augmente lors de la phase d'installation clinique de la maladie et lors de l'acutisation. On a même pu en ces deux occasions noter la présence de deux Ph1 par cellule (Kamada, Akada, Ito [27]).

γ) *Critère de guérison* :

Enfin, lors des rémissions, il ne disparaît pas, ce qui permet de faire la différence entre une rémission de longue durée et une guérison vraie. En effet, seule sa disparition permettrait d'affirmer une éventuelle guérison.

c) VALEUR ET SIGNIFICATION :

Seule leucémie dans laquelle il est trouvé, la leucémie myéloïde chronique n'est pas la seule maladie dans laquelle on peut

rencontrer le chromosome Philadelphie. Certains auteurs l'ont trouvé lors de myélofibrose avec métaplasie myéloïde par exemple, ou même dans la maladie de Vaquez, ou dans quelques cas de splénomégalie myéloïde ; mais dans la plupart de ces cas, une leucémie myéloïde chronique sous-jacente se révèle par la suite. Seuls trois cas de myélofibrose atypique cependant, cités par Ezdinli [13], n'ont pas ou pas encore évolué vers la leucémie myéloïde chronique. On peut donc le considérer comme quasi pathognomonique de leucémie myéloïde chronique.

d) RÔLE DES RADIATIONS IONISANTES :

Quant à l'influence que peuvent avoir les radiations ionisantes sur l'apparition du Ph1, elle est en relation directe avec la proportion de leucémie myéloïde chronique supérieure à la normale, telle que nous l'avons décrite, qu'elles engendrent. Pourtant, à l'intérieur de ces cas, le chromosome Ph1 a été retrouvé chez les irradiés à une très haute fréquence ; celle-ci est peut-être plus élevée que dans la moyenne, mais pas de façon vraiment significative.

Ainsi, Ezdinli [13] rapporte cinq cas de leucémie myéloïde chronique consécutive à des irradiations de la sphère génitale pour cancer, toutes étaient porteuses de l'anomalie. N. Kamada [27] cite deux cas de personnes exposées à la bombe A, chez qui le diagnostic de leucémie myéloïde chronique fut porté sur la présence du chromosome Ph1 très tôt. Uchino [49], dans une étude très complète, compare des gens exposés et non exposés et ne trouve non plus aucune différence entre les deux groupes.

Il est nécessaire de mettre à part la coexistence d'une trisomie 21 et d'un chromosome Philadelphie. Il a pu se rencontrer, en effet, quelques cas où la présence, chez un mongolien, du chromosome Ph1 n'a entraîné aucune anomalie supplémentaire. Ceci pourrait être un élément dans une discussion sur le rôle précis étio-pathogénique du chromosome 21 dans la leucémie myéloïde chronique. Mais nous ne possédons pas assez d'éléments pour évoquer ce problème qui dépasse largement le cadre de notre étude.

Enfin, de nombreux auteurs relient les phosphatases alcalines au chromosome 21 sur le fait que celles-ci sont très augmentées dans la trisomie et, à l'inverse, diminuées dans la leucémie myéloïde chronique où le chromosome 21 est amputé d'environ 40 % de ses bras longs. Il ne semble pas pourtant que ceci soit suffisant à une telle affirmation. En effet, les P.A.L. sont diminuées même dans les cas de leucémie myéloïde chronique chez lesquels les anomalies chromosomiques sont inexistantes ; de même, leur activité n'est pas du tout parallèle à l'apparition ou à la disparition du chromosome.

D. — Examen biologique

1) Phosphatases alcalines leucocytaires (P.A.L.)

Réaction biologique d'apparition précoce, les P.A.L. entrent pour beaucoup dans le diagnostic des états pré-leucémiques.

Décrites pour la première fois par Wachstein en 1946, qui suggéra l'existence de taux différents de P.A.L. dans certains états pathologiques, leur étude fut ensuite reprise par Rossiter sur le lapin. Puis Valentine et Becker, en 1951, montrèrent à l'aide d'une méthode quantitative que l'activité phosphatasique était basse dans les leucémies myéloïdes chroniques ; qu'à l'inverse, elle était élevée dans les leucocytoses physiologiques, dans les myélofibroses, dans la maladie de Vaquez, et extrêmement élevée dans les réactions leucémoïdes et les hyperleucocytoses. Puis, il fallut attendre quatre ans pour que Kaplow [28] mette au point sa méthode semi-quantitative, et encore quelques années pour que d'autres auteurs s'y intéressent. Depuis, plus de trois cents publications ont été faites sur ce sujet. On y trouve les résultats suivants :

a) Ce sont les cellules matures granulocytaires qui, dans la leucémie myéloïde chronique, sont responsables de la baisse des P.A.L. A l'opposé, elles donnent un taux normal dans les leucémies monocytaires et lymphocytaires.

b) Elles suivent l'évolution de façon variable ; tantôt elles restent basses, tantôt, à l'inverse, elles redeviennent normales.

c) Elles s'abaissent très précocement. Un taux bas a été retrouvé dans de nombreux états pré-leucémiques.

d) Elles n'augmentent pas en cas d'infection.

e) Elles sont très augmentées au cours de la splénomégalie myéloïde, la maladie de Vaquez, la thrombocyémie essentielle et le mongolisme, ainsi que dans les réactions leucémoïdes. Elles augmentent également avec l'administration de cortisone, d'A.C.T.H., d'acide folique, de T.H.A.M., de progestérone, de produits contraceptifs et lors de la grossesse.

f) Elles sont abaissées dans certains cas rares de métaplasie myéloïde, d'anémie pernicieuse et lors de l'hypophosphatasie congénitale.

g) Enfin leur rapport avec le chromosome Philadelphie est discuté sous tous ses aspects. Rien ne paraît être résolu à l'heure actuelle et ne le sera tant que l'on ne saura pas quelle est l'activité génétique possible de ce chromosome.

On voit donc que l'activité phosphatasique, lorsqu'elle est retrouvée abaissée, constitue très tôt un argument diagnostique de premier ordre. Mais en ce qui concerne l'étiologie, elle, non plus, n'apporte aucun argument supplémentaire.

2) Histamine

Il en est de même pour l'histaminémie, connue depuis longtemps ; l'élévation de l'histamine dans le sang au cours de la leucémie myéloïde chronique est restée très longtemps inutilisée. En effet, c'est en 1936 que Gingold [16], pour la première fois, fait un dosage de l'histamine dans une L.M.C. Il démontre que son taux est élevé et qu'il diminue avec les effets du traitement. Il démontre la valeur de ce dosage en faisant un diagnostic différentiel très précoce entre un état pré-leucémique et une réaction leucémoïde. Ce résultat sera confirmé par l'évolution des deux maladies [17].

Remise à l'ordre du jour par la mise au point d'une méthode fluorométrique et par l'automatisation qui permettent des dosages plus fréquents et plus rapides, elle a fait l'objet d'importants et

de récents travaux. Normalement présente dans le sang à un taux de 45 à 75 microgrammes par litre — ceci exprimé en dichlorhydrate d'histamine —, ce chiffre peut s'élever jusqu'à des valeurs atteignant cent fois la valeur normale au cours des L.M.C.

Elle est augmentée aussi dans plusieurs affections, mais jamais à un taux aussi élevé. Ainsi, dans la maladie de Vaquez, elle atteint 2 à 300 microgrammes, et jamais elle ne dépasse ce chiffre, même dans les maladies allergiques. Elle est également élevée dans la splénomégalie myéloïde, dans toutes les polyglobulies primitives et dans les autres leucémies. Mais dans les réactions leucémoides, leur taux reste strictement normal.

Leur élévation est précoce. Elle apparaît bien avant les signes cliniques et même avant l'installation de signes hématologiques définis. Elle peut être augmentée dès le stade d'éosinophilie, car ceux-ci favorisent la sortie de l'histamine des mastocytes et des basophiles (dégradation de l'histamine par l'éosinophile peroxydase). En effet, l'augmentation considérable de l'histamine dans la L.M.C. est due à la présence de basophiles leucémiques en abondance (Dian, Sampson [12]).

Aucune étude particulière n'a été faite dans le cadre des leucémies par radiations ionisantes.

On voit donc qu'à la phase d'état, voire de début, l'histamine peut, par ses taux extrêmement élevés, être utile au diagnostic.

E. — Conclusions

En résumé, que nous apporte, dans le cas qui nous préoccupe, cette revue des signes que nous avons retenus comme essentiels au diagnostic ?

1) Sur le plan diagnostique

— La numération-formule sanguine apporte la notion d'une augmentation des leucocytes et plus particulièrement des neutrophiles. Cette augmentation s'aggrave progressivement. Elle s'accompagne d'une hyperplaquettose et de l'apparition définitive d'éléments médullaires dans le sang.

— La moelle a une évolution parallèle à celle du sang. Ce qui est tout à fait analogue à ce que nous avons décrit dans les états pré-leucémiques.

— L'analyse cytogénétique est, certes, considérée comme normale. Pourtant, il existe une hypodiploïdie supérieure de 4 % à celle retrouvée chez le témoin. Nous savons que cela est en général considéré comme normal ; mais nous avons vu aussi que, chez le rat, les rayons gamma ne donnent qu'un taux de 2 et 3 % de cellules ayant une anomalie chromosomique et ceci pendant un temps très long de l'évolution. Si, d'autre part, il n'existe pas de chromosome Philadelphie, nous avons vu que cela ne permettait pas d'écarter le diagnostic de L.M.C., que ce que nous venons d'énumérer nous fait fortement évoquer. Ceci d'autant plus qu'existent les deux arguments suivants :

— *Les leucocytes ont une activité phosphatasique nulle.* Nous avons vu que très peu de maladies pouvaient donner un tel résultat et, assurément, aucune dans un tel contexte.

— *L'histaminémie est élevée modérément mais croissant à deux examens successifs.* Des taux de ce niveau ne peuvent rien nous permettre de conclure. Mais là encore, dans un tel contexte, ceci ne peut être qu'inquiétant.

2) Sur le plan pronostique

— L'évolution actuelle se fait sur un mode mineur. Ceci cadre bien avec ce que l'on sait de l'évolution des L.M.C. dépourvues de chromosome Ph1. Celle-ci implique, en effet, une évolution bâtarde, bien confirmée par les quelques petites rémissions spontanées constatées ici, mais avec le maintien des cellules médullaires dans le sang et même leur augmentation. Tout ceci fait redouter une évolution leucosique.

3) Sur le plan étiologique

Dans le cadre de ce chapitre, l'étude hématologique n'amène rien, si ce n'est la coïncidence de cette irradiation et de la découverte de ce syndrome myéloprolifératif.

CHAPITRE IV

ASPECT MEDICO-SOCIAL

Après avoir étudié l'agent incriminé, après avoir tenté d'évaluer les troubles constitués, nous allons essayer d'établir une relation de cause à effet.

Tout dans cet accident que l'on ne peut se résoudre à considérer comme étant cette « incroyable coïncidence », tend à faire porter la responsabilité aux radiations ionisantes. Cependant, deux arguments majeurs sont à discuter.

A. — La dose

La dose reçue est à la limite de la dose admise par les règlements internationaux. Nous avons noté qu'elle était de 0,8 Rem, ce qui, comparé à la dose de 5 Rem acceptée comme limite supérieure annuelle, est effectivement peu. Pourtant, pour une dose totale de 5 Rem pour une année, il faudrait avoir reçu chaque jour 13,7 mRem, c'est-à-dire une dose de 82,2 mRem chaque semaine. Or, Monsieur D... a reçu en une journée de huit heures 80 mRem, autrement dit, il reçut en un jour la dose admissible pour une semaine et ceci pendant dix jours. Si l'on tient compte du fait que son terrain était préparé par la présence sur sa table de l'émetteur quinze jours avant qu'il n'ait travaillé effectivement dessus, on voit donc que, même si pendant cette période la dose était plus faible (distance plus grande), le total s'élève bien au-dessus des

normes admises. En outre, cette dose de 5 Rem est calculée de manière à être reçue à doses fractionnées, espacées les unes des autres. Or, nous avons vu dans le chapitre II que, pour une même dose totale finale, la probabilité de transformation leucémique se trouvait d'autant plus augmentée que les répétitions étaient plus nombreuses et le temps les séparant plus bref.

B. — Le délai

Quant au délai d'apparition, il constitue un point plus difficile à discuter. Il ne se pose en fait que sur des observations de hasard d'abord, de surveillance étalée dans le temps ensuite. Aussi il est bien difficile de dire à quels moments le processus a réellement démarrer et s'il est licite de rejeter tout ce qui n'entre pas dans les normes admises. Ainsi, un cas de leucémie fut rapporté à Hiroshima un mois à un mois et demi après l'explosion et ne fut pas retenu parmi les cas dont on pouvait rendre la bombe responsable (Bizzozero [1]). Nous ne savons pas malheureusement à quel stade se trouvait cette leucémie et il nous est difficile donc de discuter cette décision. Pourtant, quoi qu'il en soit, les doses administrées étaient alors tellement importantes que l'on ne voit pas pourquoi une si brutale exposition n'aurait pu déclencher une tout aussi brutale explosion d'une maladie sur un terrain hautement prédisposé. De même, nous l'avons vu, la répétition de la dose, qui équivaut à une dose supérieure à celle réellement reçue, entraîne une diminution du temps de latence. Bien entendu, cette dose n'a rien de comparable avec celle observée à Hiroshima. Pourtant, on peut en rapprocher le fait qu'une nette recrudescence des cas de leucémies a été notée au-delà de 10 000 mètres du point de chute de la bombe à Hiroshima (Bizzozero). La dose chez notre malade est beaucoup plus comparable à celle reçue par les radiologues. Cependant, le mode d'administration est ici bien particulier.

Au Japon, ce sont des doses mesurées dans l'air qui sont donc dispersées. A l'inverse, ici, la source était orientée sur Monsieur

D..., c'est-à-dire qu'il s'agissait d'une irradiation totale sans protection, ni perte. (Il se trouvait parfaitement dans le cône de projection.)

Les radiologues et physiciens sont généralement entourés d'un minimum de protection. Enfin, chez les personnes irradiées dans un but thérapeutique, la source est dirigée sur la tumeur ; les effets nocifs sur les tissus voisins sont réduits au minimum.

C. — Conclusion

On voit que la dose, réelle, efficace était peut-être nettement supérieure à celle que laisse entrevoir les chiffres. Le fait que l'on se trouve en présence d'un sujet vraisemblablement prédisposé, a augmenté l'efficacité de cette dose.

Ainsi se trouve posé le problème de la prise en charge de cette sorte d'accident du travail. Nous avons vu qu'il existait, dans les états pré-leucémiques, des phases de métaplasie qui pouvaient avoir une durée extrêmement longue. Et c'est pour cette raison que le délai de prise en charge par la Sécurité sociale a été reporté de trois à dix ans en 1960.

Et bien qu'aucune limite inférieure ne soit fixée, une prise en charge précoce serait souhaitable. En effet, aucun argument ne peut réellement et totalement lever le doute planant sur la responsabilité de cette « petite » irradiation. Aussi, en présence d'un tel cas, on ne peut guère que songer à en réparer les méfaits, ceci à titre forfaitaire et systématique, d'autant qu'un éventuel état antérieur de prédisposition ne peut être pris en considération en pathologie du travail.

En matière de prévention, il est certain que de gros progrès ont été faits et qu'il reste vraisemblablement très peu de professions directement exposées qui ne soient surveillées de très près. Cependant, en ce qui concerne les personnes qui ne sont pas directement exposées ou même celles qui sembleraient ne pas devoir l'être, rien n'est fait.

Il ne nous apparaît pas normal que cet homme, qui pourtant avait eu une tuberculose il y a vingt ans, soit resté près de quinze

ans sans avoir la moindre numération-formule sanguine. Et l'on se demande s'il ne serait pas logique de considérer que chaque personne devrait subir quelques examens de routine une fois par an, afin de connaître leur état de réceptivité vis-à-vis de telle ou telle maladie particulièrement invalidante. De réels efforts sont d'ailleurs actuellement faits dans ce sens.

Enfin, la législation devrait être telle que l'on ne puisse manipuler trop facilement un tel matériel étant donné le danger qu'il est susceptible de représenter. De même, l'extension de produits radioactifs à de nombreuses applications pacifiques ne doit rester permise que dans la mesure où l'on peut être sûr de leur parfaite innocuité.

CONCLUSIONS

A propos d'une observation d'anomalies hématologiques, de type myéloprolifératif, immédiatement consécutives à une irradiation aiguë accidentelle, nous avons retenu les cinq points suivants :

I. — Le temps d'apparition des anomalies hématologiques survenues après un mois seulement d'exposition aux radiations a été de loin très inférieur à tous ceux qui ont été décrits. Cette brièveté laisse un doute sur la relation de cause à effet.

II. — Les anomalies hématologiques observées sont une polynucléose modérée avec présence de métamyélocytes et d'éléments immatures granulocytaires, et une hyperplaquettose légère. Peu rassurantes en elles-mêmes, elles sont surtout inquiétantes par leur aspect évolutif d'un examen à l'autre. Pourtant, elles ne nous permettent pas de faire un pronostic d'avenir et demandent à être suivies plus longtemps.

III. — Le chromosome Philadelphie (Ph1) n'a pas été retrouvé, ce qui ne permet pas de faire le diagnostic de leucémie myéloïde, mais ne permet pas de l'écarter, car on sait que cette anomalie peut être absente dans 20 % des cas de leucémie myéloïde chronique qui représentent des formes atypiques à évolution écourtée.

IV. — L'histaminémie, par contre, a été retrouvée élevée et croissante à deux examens successifs ; or, des travaux récents tendent à confirmer ce qui avait été découvert par Gingold, en 1936, à savoir qu'elle serait constamment augmentée dans les syndromes myéloprolifératifs. Aussi ceci doit-il inciter à une surveillance très stricte de cet homme.

V. — Du point de vue médico-légal, nous ne pouvons tirer actuellement aucune conclusion et ce fait corrobore bien l'utilité de l'extension du délai de prise en charge des états leucémoïdes par la médecine du travail qui est passé à dix ans depuis 1960.

La profession de cet homme, qui ne semblait pas pourtant devoir l'exposer à un tel risque, soulève le problème des précautions qu'il faut prendre en prévision d'exposition fortuite à un quelconque émetteur de rayonnements : le risque devient énorme lors de l'exposition accidentelle dans une profession ne comportant pas régulièrement la manipulation de composés radioactifs, comparé à celui encouru par les personnes habituées à manipuler ces particules atomiques.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
GAULTIER

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1. BIZZOZERO (O.J.), JOHNSON (K.G.) et al. — Radiation related leukemia in Hiroshima and Nagasaki 1946-1964. (*New Engl. Journal of Med.*, 1966, 274, 20, pp. 1095-1101.)
2. BIZZOZERO (O.J.), JOHNSON (K.G.) et al. — Radiation related in Hiroshima and Nagasaki 1946-1964. (*Ann. Med.*, 1967, 66, 3, pp. 522-530.)
3. BLOCK (M.), JACOBSON (L.C.), BETHARD (W.F.). — Preleukemic acute human leukemia. (*Journal American Med.*, 1953, 152, pp. 10-18.)
4. BOUSSER (J.), ALBAHARY (C.), TARA (S.). — Aspects atypiques: les leucoses benzéniques. (*Arch. Mal. Prof.*, 1952, 13, p. 20.)
5. BOUSSER (J.), CHRISTOL (D.), OUTZEKOVSKY. — Le début de la L.M.C. (*Nouvelle Revue Française Hémat.*, mai-juin 1962.)
6. BOUSSER (J.), GOGUEL (A.). — Le rôle actuel des substances chimiques et des radiations ionisantes dans l'étiologie des principaux syndromes hématologiques. Statistiques d'un service d'hématologie parisien. (*Sang et Intoxication*, III^e Réunion Nat. de Path. Tox. Paris.)
7. BRILL (B.), TOMONAGA (M.) et al. — Leukemia in man following exposure to ionizing radiation. A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki, and a comparison with other human experience. (*Ann. Int. Med. Journal*, 1962, 56, 4, pp. 590-609.)
8. BURNET (M.). — La leucémie en temps que problème de médecine préventive. (*New Engl. J. of Med.*, 1958, pp. 259-423.)
9. COURT BROWN (W.M.), DOLL (R.) et al. — Geographical variation in leukemia mortality in relation to back ground radiation and other factors. (*Brit. Med. J.*, 1960, 1, 5188, pp. 1753-1759.)
10. DEBRAY (J.). — Leucoses myéloïdes chez deux malades antérieurement opérées pour un cancer du sein. (*Nouv. Revue Franç. d'Hémat.*, juillet-août 1964, 4, 4, p. 571.)

11. DE MAYO et al. — Existence d'une trisomie 21-22 chez un enfant atteint d'un syndrome de Down, seul signe d'une leucémie avec une anémie et thrombocytopénie légère. (*Acta Hematologica Jap.*, 39, 1.)
12. DIAN SAMPSON, ARCHER (G.T.). — Release of histamine from human basophils. (*Blood*, 1967, vol. 29, 5.)
13. EZDINLI, SOKAL, CROSSWHITE, SANDBERG. — Philadelphia chromosome positive and negative chronic myelocytic leukemia. (*Ann. of Med.*, vol. 72, 2, pp. 175-182.)
14. GINGOLD (N.) et coll. — L'histaminémie dans le diagnostic différentiel de la L.M.C. (*Revue Roum. de Méd. Int.*, 1956, 3, 129.)
15. GINGLOD (N.). — L'histaminémie dans le diagnostic de la L.M.C. (*Sté Franç. d'Hémat.*, décembre 1967, p. 386.)
16. GINGOLD (N.). — Un élément nouveau dans le diagnostic de la L.M.C. (*Bull. Acad. Méd. Roum.*, 1939, 8.)
17. GINGOLD (N.). — Un nouveau moyen de diagnostic différentiel des leucémies et des réactions leucémoides. (*Le Sang*, 1939, 13, 929.)
18. GINGOLD (N.). — Zur Differential Diagnose Zwischen Chronischer Leukämie und Myeloisch Leukamioden Blutbild. (*Klinische Wschr.*, 1939, 18, 1927.)
19. GOGUEL (A.). — La L.M.C. d'origine benzénique dans le cadre de la leucémie du travail. (*Thèse Méd.*, Paris, 1966.)
20. HOSHINO (T.). — Etiologic role of ionizing radiation on the development of leukemia clinical and statistical studies on leukemia in patients treated with radioiodine and in atomic bomb survivors. (*Acta Haem. Jap.*, 1958, 31, pp. 825-831.)
21. HOSHINO (T.), KATO (H.) et al. — Leukemia in off spring of atomic bomb survivors. (*Blood*, 1967, 30, n° 6, pp. 719-720.)
22. HIROSE (F.). — Leukemia in atomic bomb survivors Hiroshima 1946-1967. (*Acta Haem. Jap.*, 1968, 31, n° 5, pp. 762-771.)
23. ICHIMARU (M.). — Leukemia in atomic bomb survivors Nagasaki 1946-1967. (*Acta Haem. Jap.*, 1968, 31, n° 5, pp. 772-783.)
24. KAMADA (N.). — Type and frequency of rat chromosome aberrations induced by fast neutrons, X rays and gamma rays. (*Acta Haem. Jap.*, 1969, 32, 212-235.)

25. KAMADA (N.). — Studies on bone marrow chromosome of atomic bomb survivors in Hiroshima. (*Acta Haem. Jap.*, avril 1969, vol. 32, n° 2.)
26. KAMADA (N.). — Cytogenetics studies on leukemia in atomic bomb survivors. (*Acta Haem. Jap.*, avril 1969, vol. 32, n° 2.)
27. KAMADA (N.), AKADA (K.), ITO (T.) et al. — Chromosomes aberrations and neutrophilic alkaline phosphatase in 43 cases of leukemia in atomic bomb survivors. (*J. Kyushu Hematol. Soc.*, 1967, 17, 115-142.)
28. KAPLOW (L.S.). — A histochemical procedure for localizing and evaluating leukocyte alkaline phosphatase activity in smears of blood and marrow. (*Blood*, 1955, 10, 1023-1029.)
29. KATO (H.), SCHULL (W.J.) et al. — A cohort type study of survival in the children of parents exposed to a atomic bombing. (*Am. J. Human Gen.*, 1966, 18, pp. 339-373.)
30. KRAUSS (S.), SOKAL (J.E.), SANDBERG (A.A.). — Comparaison of Philadelphia chromosome positive and negative patients with chronic myelocytic leukemia. (*Ann. Int. Med.*, 1964, 61, 625-635.)
31. LILIENFELD (A.M.). — Epidemiological studies of leucogenetic effects of radiation. (*Yale J. Biol. Med.*, 1966, 39, pp. 143-164.)
32. LORTHOLARY (P.), LEJEUNE (F.), TANZER (J.), MIÉLOT (F.), BOIRON (M.), BERNARD (J.). — Cytochimique des leucoblastes au cours de la trans. aiguë de la L.M.C. (*Presse Méd.*, 14 mai 1966, 74, n° 24, 1237.)
33. MARTINEZ MALDONADO (M.), CORRADA (R.) and RIVERA DE SALA (A.). — Diagnostic value of alkaline phosphatase in leukocytes. (*A.J. Med. Gen.*, août 1964, 248, n° 2, 175-183.)
34. NEEL (J.V.), SCHULL (W.J.). — The effects of exposure touth atomic bomb pregnancy termination in Hiroshima and Nagasaki. (*Nat. Ac. Rs. Council*, 1956, n° 461.)
35. NOWELL PETER (C.). — Chromosome abnormalities in human leukemia (and termination in Hiroshima and) and lymphoma. (*Proceeding of the Intern. Conf. on Leukemia and Lymphoma*, Philadelphia, 1968, pp. 47-48.)
36. NOWELL (P.C.), HUNGERFORD (D.A.). — Chromosome studies in human leukemia 11 chronic granulocytic leukemia. (*J. Nat. Cancer Inst.*, 1961, 27, 1013-1035.)
37. OFTEDA (P.). — On the probability of radiation being the cause of leukemia. (*British J. Radiol.*, 1968, 41, n° 489, p. 711.)

38. PETRESCU, CORNELLA, OLARU, ELENA SCHETER, SAINT-MAXIMILLIAN. — Sur le stade pré-leucémique des myélolécucoses chroniques. (*Proc. of the Ninth Congress of the European Society Haematologic*, Lisbon, 1963, pp. 987-990.)
39. PIERRE-ROBERT (V.). — Chromosome analysis in preleukemia. (*Journ. of and Clinical Med.*, 1969, 12, 75, n° 6, p. 996.)
40. RUFF (F.), SAINDILLE (A.), DUTRIPON (E.) et PARROT (J.L.). — Continuous automatic fluorometric evaluation of total blood histamine. (*Nature*, 1967, 214, 279, 281.)
40. ROBERTS (B.E.), ABBOT (C.R.), FORTT (A.W.) and PYRAH. — Preleukemia a report of 4 cases. (*Acta Haem. Jap.*, vol. 39, n° 1, pp. 20-28.)
42. SAITA (G.). — Evolution du tableau hématologique chez un groupe d'ouvriers de rotogravure deux ans après une grave intoxication benzolique. (*Arch. Mal. Prof.*, 1957, 174-195.)
43. SANDBERG (A.A.), ISHIHARA (T.), CROSSWHITE (L.H.) et al. — Comparison to chromosome constitution in chronic myelocytic leukemia and other myeloproliferative disorders. (*Blood*, 1962, 20: 393-423.)
44. TANZER (J.), HAMPE (A.), BENSIMON (P.), BOIRON (M.), BERNARD (J.). — L'évaluation cytochimique de la phosphatase alcaline leucocytaire de la L.M.C. Intérêt pratique. (*Nouv. Revue Franç. d'Hémat.*, novembre-décembre 1965, 5, n° 6, 873-879.)
45. TJIO (J.H.), CARBONE (P.P.), WNANG (J.) et al. — The Philadelphia chromosome and chronic myelogenous leukemia. (*J. Nat. Cancer Inst.*, 1966, 36: 567-584.)
46. TOLOT (F.), NEULAT, MALLEIN (M.L.). — Une observation de leucose myéloïde due aux hydrocarbures benzéniques. Grande latence initiale, la surveillance hématologique montre les phases d'installation de la leucose. (*Arch. Mal. Prof.*, 1961, 22, pp. 159-161.)
47. TOMONAGA (M.). — Leukamia in Nagasaki atomic bomb survivors from 1945 through 1969. (*Bull. O.M.S.*, 1962, 26, n° 5, pp. 619-631.)
48. TOUGH (I.M.), BAIKIE (D.G.), HARDEN (W.M.) et al. — Chronic myeloid leukemia: cytogenetic studies before and after splenic irradiation. (*Lancet*, 1962, 2, 115-120.)
49. UCHINO (H.). — Cytogenetic study on leukemia in atomic bomb survivors. (*Acta Haem. Jap.*, 1968, 31, 5, pp. 818-824.)
50. UPTON (A.C.). — The role of radiation in the etiology of leukemia. (Philadelphia, 1968.)

51. WAKISAKA (G.), KARIYONE (S.). — Leukemia in radiological workers and in patients treated with ionizing radiation (West Japan O). (*Acta Haem. Jap.*, 31, 792-894.)
52. WHANG-PENG (J.), CANELLOS (G.D.), CARBONE (P.P.) et al. — Clinical implications of cytogenetic variants in chronic myelocytic leukemia 5 (C.M.L.). (*Blood*, 1968, 32, 755-766.)
53. WILLIAM (M.J.). — Myeloblastic leukemia preceded by prolonged. Haematologic disorders. (*Blood*, 1955, 10, 502.)

